

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12Q 1/68		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/57310 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1999 (11.11.99)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02918</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. April 1999 (29.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 19 537.0 30. April 1998 (30.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BIOCHIP TECHNOLOGIES GMBH [DE/DE]; Engesserstrasse 4b, D-79108 Freiburg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BERNAUER, Hubert, S. [DE/DE]; Webergasse 38, D-79249 Merzhausen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstrasse 4, D-81675 München (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE (Gebrauchsmuster), DK, DK (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalem Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Title: INSTRUMENT FOR ANALYSIS AND DIAGNOSTICS</p> <p>(54) Bezeichnung: ANALYSE- UND DIAGNOSTIKINSTRUMENT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to an analysis and diagnostics instrument – an analysis chip for examining biological samples. Said analysis chip essentially consists of a support on whose surface at least one biomolecular matrix is applied in the form of dots, each dot in the matrix representing an individual species of molecule. The biological sample to be examined is allowed to flow through a microfluidic structure. Preferably at least one medium is provided on the surface of the support, the biomolecular matrix being located on said medium. The analysis chip also has an optical lens field and optionally, optical gratings which are arranged in such a way as to correspond to the biomolecular matrix. An analysis of the biological sample can then be carried out by real-time measurement of the hybridisation with detection of the mass attachment or detection of fluorochrome molecules which were previously built into the probe material.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Analyse- bzw. Diagnostikinstrument – kurz Analysechip – mit dem biologische Proben untersucht werden können. Der Analysechip besteht im wesentlichen aus einem Träger, auf dessen Oberfläche mindestens eine Biomolekülmatrix in Form von Dots aufgebracht ist, wobei jeder Punkt der Matrix eine individuelle Molekülspesie repräsentiert und die zu untersuchende biologische Probe durch eine mikrofluidische Struktur strömt. An der Oberfläche des Trägers ist vorzugsweise mindestens ein Medium vorgesehen, auf dem sich die Biomolekülmatrix befindet. Der Analysechip weist ferner ein optisches Lisenfeld und gegebenenfalls entsprechend der Biomolekülmatrix angeordnete optische Gitter auf, so dass eine Auswertung der biologischen Probe durch Echtzeit-Messung der Hybridisierung mit einem Nachweis der Massenanlagerung oder ein Nachweis von Fluorochrommolekülen, die zuvor in das Sondenmaterial eingebaut wurden, möglich ist.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Analyse- und Diagnostikinstrument

Die Erfindung betrifft ein Analyse- und Diagnostikinstrument zur Untersuchung von biologischen Proben, insbesondere von DNA-Molekülen.

Im Bereich der biologischen und medizinischen Labortechnik ist eine Reihe von Analyse- bzw. Diagnostikinstrumenten bekannt. In bestimmten Ausgestaltungen werden diese üblicherweise auch als Analysechips bezeichnet. Ist der Analysechip zur Untersuchung von DNA-Molekülen vorgesehen, so nennt man ihn DNA-Analysechip, DNA-Array oder DNA-Grid. Die Begriffe Analysechip und Analyse- und Diagnostikinstrument werden im weiteren synonym verwendet.

Herkömmliche Analysechips bestehen üblicherweise im wesentlichen aus einem Trägermaterial, in dessen Oberfläche Mulden geätzt sind, in die im Fall einer DNA-Analyse verschiedene DNA-Moleküle eingebunden sind. Durch das Inkontaktbringen einer zu untersuchenden DNA-Probe auf die in den Mulden ge-

1 bundenen DNA-Moleküle kann es zu einer Hybridisierung kom-
men, die Signale über die An- bzw. Abwesenheit und gegebe-
nenfalls die Konzentration von Nucleinsäuren in der Hybridi-
sierungslösung liefern. Ein spezieller Analysator liest die
5 Hybridisierungsdaten dann aus. Der Nachweis der Hybridisie-
rungsreaktion erfolgt herkömmlicherweise durch optische Ver-
fahren, wie beispielsweise durch Lichteinkopplung über ein
Gitter. Bei der Massenanlagerung wird das evaneszente Feld
gestört, wodurch eine Störung im Fernfeld meßbar ist. Her-
10 kömmliche Analysechips benutzen als Trägermaterial im allge-
meinen Silizium, das ein nicht-transparentes Medium enthält,
auf dem die DNA-Moleküle in den Mulden gebunden sind.

15 Analoge, nicht hochintegrierte Systeme, wie ELISA-Systeme,
haben insbesondere die Nachteile, daß die zu untersuchende
biologische Probe auf jedes Referenzmolekül in den Mulden
einzelne aufgebracht werden muß, die Lichteinkopplung zum
Nachweis der Hybridisierungsreaktion ineffizient ist, eine
20 Justierung des Analysechips im Analysator schwierig ist, die
Verwaltung und Prozessierung von Daten und Parametern auf-
wendig ist und die Kosten für die Herstellung und den Be-
trieb sehr hoch sind.

25 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein verbes-
sertes Analyse- bzw. Diagnostikinstrument bzw. -verfahren
zur Verfügung zu stellen.

30 Zur Lösung dieser Aufgabe geht die Erfindung von dem Grund-
gedanken aus, einen Analysechip zur Untersuchung von bio-
logischen Proben bereitzustellen, der im wesentlichen aus
einem Träger besteht, auf dessen Oberfläche mindestens eine
Biomolekülmatrix aus einzelnen Punkten (Dots) auf einen Bo-
den einer mikrofluidischen Struktur, wie z.B. einer Mäander-
struktur, oder eine planare Oberfläche aufgebracht ist. Die
35 zu untersuchende biologische Probe wird an einem Ende der
mikrofluidischen Struktur aufgebracht und strömt entlang
dieser Struktur zum anderen Ende, wobei die Probe beim Über-
strömen der jeweiligen Matrixpunkte, die jeweils eine indi-

1 viduelle Molekülspezies repräsentieren, bestimmte Reaktionen auslöst.

Diese Reaktion ist, sofern eine Nucleinsäure nachgewiesen werden soll, üblicherweise eine Hybridisierungsreaktion. Je 5 nach Einstellen der Hybridisierungsbedingungen (stringente oder nicht-stringente Hybridisierungsbedingungen) sind Moleküle in der Probe detektierbar, die einen mehr oder weniger großen Ähnlichkeits- bzw. Homologiegrad mit der komplementären Molekülspezies auf der Oberfläche oder einem Teil davon 10 aufweisen. Derartige Hybridisierungsbedingungen hängen beispielweise von der Temperatur oder der Salzkonzentration in der Probe ab und können vom Fachmann nach üblichen Verfahren eingestellt werden. So kann beispielsweise die Salzkonzentration 15 in einer Probe eingestellt werden. Die Einstellung von Hybridisierungsbedingungen ist im Stand der Technik bekannt und kann z.B. auf der Basis der Lehre in Hames und Higgins, "Nucleic acid hybridisation, a practical approach", IRL Press, Oxford 1985 erfolgen.

20 Ist das in der biologischen Probe nachzuweisende Molekül ein Protein oder Peptid, so stehen dem Fachmann eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung, wie er dieses mit dem erfindungsgemäßen Analysechip nachweisen kann. Eine Möglichkeit ist die Einbindung des Moleküls in einen Antikörper-Sandwich, wobei der nicht an die Oberfläche fixierte Antikörper 25 (oder ein Derivat davon) vorzugsweise nachweisbar markiert ist.

Selbstverständlich sind erfindungsgemäß auch andere Molekülarten in einer biologischen Probe mit dem Analysechip 30 nachweisbar.

Der Begriff "biologische Probe", wie erfindungsgemäß verwendet, bedeutet im weitesten Sinne, daß die Probe biologisches Material wie Nucleinsäuren oder Proteine oder Derivate oder 35 Fragmente davon enthält. Nucleinsäuren können beispielsweise durch Verfahren der rekombinanten DNA-Technologie modifi-

1 ziert, fragmentiert etc. worden sein. Proteine können z.B.
aus einer natürlichen Quelle vor der Analyse angereichert
worden sein. In einer Ausführungsform wird die Probe aus
einer natürlichen Quelle direkt in die Analyse überführt.

5 Zur erleichterten Datenverwaltung und -verarbeitung weist
der Analysechip ferner ein Speichermedium auf.

10 Das erfindungsgemäße Analyse- bzw. Diagnostikinstrument hat
gegenüber dem Stand der Technik insbesondere die Vorteile,
daß die zu untersuchende Probe nur an einer Stelle auf die
mikrofluidische Struktur aufgebracht werden muß, wodurch die
Verfahrenszeit erheblich reduziert werden kann, es auf ein-
fache und kostengünstige Weise herstellbar ist, da die
15 mikrofluidische Struktur gleichzeitig mit dem Träger herge-
stellt werden kann, die theoretische Signalstärke durch die
Mikrostrukturierung im Bereich der Proben verstärkt werden
kann, ein effizienterer Reaktionsnachweis möglich ist,
und/oder fertigungsrelevante und/oder sonstige Daten, wie
20 z.B. Konfiguration, Fertigungslot, Nullkontrolldaten, Pati-
entendaten, Verfallsdatum, Analyseergebnisse und ähnliches
direkt auf dem Analysechip gespeichert werden können. Ein
weiterer Vorteil besteht darin, daß die Ergebnisse der Ana-
lyse, aufgrund einer vorzugsweise mindestens doppelt redun-
25 dant vorhandenen Matrix, mit erheblich höherer Sicherheit
festgestellt werden können. Ferner erfolgt die Analyse mit
hoher Integrationsdichte und hoher Parallelität. Es sind nur
kleine Volumina der Proben erforderlich. Weitere Vorteile
sind die Miniaturisierung des Analysechips, die Möglichkei-
30 t einer Realtime- und/oder Online-Auswertung zeitgleich mit
der Hybridisierungsreaktion.

35 Die Erfindung wird im folgenden anhand einer bevorzugten
Ausführungsform beispielhaft beschrieben. In den Zeichnungen
zeigt:

- 1 Fig. 1 ein Raumbild eines Analysechips gemäß der Erfindung;
Fig. 2 einen Schnitt entlang der Fläche II-II von Fig. 1
zur Verdeutlichung der Lichteinkopplung zum Nachweis
von Fluorochrommolekülen;
5 Fig. 3 das Detail III aus Fig. II; und
Fig. 4 das Prinzip der Lichteinkopplung zum Nachweis der
Massenanlagerung.

10 Das in Fig. 1 dargestellte Analyse- bzw. Diagnostikinstrument 2 - kurz Analysechip - besteht im wesentlichen aus einem Träger oder Tragrahmen 4, der im Querschnitt z.B. ein U-förmiges Profil aufweist, das an seinen Enden geschlossen ist, so daß unter einer Oberfläche 6 ein Hohlraum 8 vorgesehen ist. Auf der Oberfläche 6 des Trägers 4 ist eine mikrofluidische Struktur, z.B. eine Mäanderstruktur 10 vorgesehen, die in den Träger 6 oder bevorzugt in mindestens ein vorzugsweise transparentes Medium 12 und 14 eingelassen ist. Dieses transparente Medium 12 und 14 ist z.B. ein Einsatz aus Glas, Quarzglas, Kunststoff, Silizium, Silikaten. Die Mäanderstruktur 10 ist so ausgebildet, daß darin Punkte (Dots) 16 einer Biomolekülmatrix aufgebracht werden können, wobei jeder Punkt 16 der Matrix vorzugsweise eine individuelle Molekulspezies (DNA, RNA, Proteine, Peptide, Polysaccharide usw. repräsentiert. Die Mäanderstruktur 10 mit den Dots 16 ist auf dem Analysechip 2 mindestens einmal vorhanden, nämlich auf dem Medium 12, vorzugsweise jedoch mindestens doppelt redundant, also auch mindestens auf dem Medium 14 oder weiteren Medien (nicht dargestellt).

30 Ebenso ist es möglich, die Oberfläche des Analysechips bzw. des Mediums 12 und 14 planar auszugestalten (ohne mikrofluidische Struktur) und die mindestens eine Biomolekülmatrix darauf vorzusehen. In diesem Fall weist dann eine der Biomolekülmatrix gegenüberliegende Fläche, die das fluidische Volumen mit der zu untersuchenden Probe enthält, die mikrofluidische Struktur auf. Der Analysechip 2 wird dann zur

1 Analyse auf diese Fläche aufgesetzt. Die mikrofluidische
Struktur 10 kann ferner sowohl auf der Oberfläche 6 des Analysechips 2 als auch auf der gegenüberliegenden Fläche vor-
gesehen sein.

5

Der Träger 4 des Analysechips ist vorzugsweise ein Kunststoff, der durch Mikrospritzguß hergestellt wird. Als Trägermaterialien eignen sich insbesondere Derivate von Polycarbonat. Die kovalente Kopplung von Biomolekülen erfolgt vorzugsweise an semifluidischen, gelartigen Polymeroberflächen im Bereich der Proben (z.B. Polymerbrush). Die Polymeroberflächen besitzen eine eigene Hydrodynamik, wodurch den Polymeroberflächen besondere hydrodynamische Eigenschaften verliehen werden und das Verhältnis zwischen Signal und Hintergrundrauschen positiv beeinflußt wird. Semifluidische Polymeroberflächen sind direkt auf der Oberfläche 6 des Analysechips synthetisiert und können als Nano- bis Mikrostrukturierung von Oberflächen i.a. als Polymerbrushes bezeichnet werden. Die theoretische Signalstärke wird durch die semifluidische Oberflächenstrukturierung im Bereich der Proben verstärkt.

Zum Betrieb des Analysechips wird z.B. genetisches Material aus einer zu untersuchenden biologischen Probe isoliert, spezifisch amplifiziert und gegebenenfalls markiert. Das so gewonnene Sondenmaterial wird mittels einer Vorrichtung, z.B. einer Pipette oder Spritze, auf ein Ende der Mäanderstruktur 10 des Analysechips 2 aufgebracht. Die zu untersuchende biologische Probe bzw. das genetische Material überströmt entlang der Mäanderstruktur 10 die einzelnen Punkte 16 der Biomolekülmatrix, die jeweils eine individuelle Molekülspezies repräsentieren, und hybridisiert im Fall von mindestens teilweise komplementären Biomolekülen.

35

1 Zur Analyse und Auswertung der Daten des Analysechips 2 stehen dem Fachmann eine Reihe von Verfahren zur Verfügung.
5 Zwei prinzipielle Verfahren werden erfindungsgemäß bevorzugt. Einerseits kann die Auswertung durch eine Echt-Zeit-Messung der Hybridisierung durch Nachweis der Massenanlagerung erfolgen, indem der Analysechip mit einem Gitterkoppler versehen ist, der eine Störung des evaneszenten Felds verursacht. Andererseits besteht die Möglichkeit, durch visuelle oder opto-chemische Mittel nachweisbare Moleküle zwei Fluorochrommoleküle nachzuweisen, die z.B. in das Sondenmaterial
10 (DNA, RNA) vor der Analyse eingebaut wurden.

Der in den Figuren 1 bis 3 dargestellte Analysechip gemäß der Erfindung ist insbesondere für fluorochrommarkierte Systeme geeignet. Der in Fig. 4 dargestellte Analysechip ist zur Auswertung mit einem Hybridisierungsnachweis durch Massenanlagerung geeignet.

Der Analysechip 2 weist am Außenrand des Trägers 4 Justiermittel 18, wie z.B. Justiernasen oder -einbuchtungen, auf, so daß der beim Einlegen in einen Analysator (nicht dargestellt) zur Auswertung der Untersuchung genau justierbar ist. Dies ist insbesondere deshalb vorteilhaft, weil die einzelnen Dots 16 der Biomolekülmatrix sowie die Schleifen der Mäanderstruktur 10 vorzugsweise selbst relativ dicht beieinander liegen, z.B. mit einem Abstand zwischen 100 und 500 µm. Es wird sichergestellt, daß die einzelnen Punkte 16 des Analysechips 2 mit entsprechenden Auswerteelementen des Analysators korrespondieren.

30

Der Analysechip 2 weist ferner mindestens ein Speichermedium auf, das Betriebsdaten, fertigungsrelevante Daten wie z.B. Konfiguration, Fertigungslot, Null-Kontrolldaten, eingegebene Patientendaten, das Verfallsdatum, Analyseergebnisse und weitere Hilfsdaten speichern kann. Das Speichermedium ist vorzugsweise ein elektronischer

35

1 Speicherchip 20, ein Magnetstreifen 22 und/oder ein Barcode
24, kann jedoch auch jedes andere bekannte Speichermedium,
wie z.B. ROM oder RAM, sein.

5 Der in den Figuren 2 und 3 dargestellte Analysechip 2 weist
neben den mit Bezug auf Fig. 1 beschriebenen Merkmalen die
für den Nachweis von Fluorochrommolekülen vorteilhaften
Merkmale auf.

10 Die Analyse einer biologischen Probe in der Mäanderstruktur
10 des Analysechips 2 erfolgt dadurch, daß in einem Analysator
der Analysechip 2 von der Mäanderstruktur 16 abge-
wandten Seite, d.h. vom Hohlraum 8, beleuchtet wird, was in
Form des Pfeils 26 schematisch dargestellt ist. Die Unter-
seite 28 der Oberfläche 6 ist vorzugsweise mit einem opti-
schen Linsenfeld 30 versehen, das eine konfokale Beleuchtung
ermöglicht. Das Linsenfeld 30 ist vorzugsweise so ausgebil-
det, daß es sich genau unterhalb der Mäanderstruktur 10,
insbesondere genau unterhalb der Dots 16 befindet, so daß
die in Fig. 3 dargestellte Beleuchtung der einzelnen Dots 16
er ermöglicht wird. Das Linsenfeld 30 und der Träger 4 des Ana-
lysechips 2 können aus einem einheitlichen Material beste-
hen, das in einem Schritt z.B. durch Mikrospritzguß herge-
stellt werden kann. Vorzugsweise befindet sich das Lisen-
feld 30 jedoch auf der Unterseite 28 des in den Träger 4
eingelegten transparenten Mediums 12 bzw. 14.

30 Die Beleuchtung 26 von der Unterseite 28 des Analysechips 2
bringt insbesondere den Vorteil, daß die Intensität der
Lichtquelle reduziert werden kann, da die Lichtstrahlen kei-
nen Strahlteiler durchlaufen müssen. Das einfallende Licht
26 wird durch die Linsen des Linsenfelds 30 auf die einzel-
nen Punkte 16 der Biomolekülmatrix fokussiert, wodurch die
Dots 16, die mit der zu untersuchenden Probe eine Reaktion
hervorgerufen haben, durch die Fluorochrommoleküle Fluores-
zenz bewirken. Weitere Möglichkeiten zum Nachweis der

1 Moleküle beruhen auf dem Prinzip der Biolumineszenz, z.B.
Phosphoreszenz, radioaktiven Markierungen, die durch
Auflegen von Röntgenfilmen nachgewiesen werden können. Durch
eine geeignete Auswerteschaltung, z.B. eine opto-
5 elektronische Schaltung, kann dann eine weitere Verarbeitung
der gewonnenen Daten bezüglich der zu analysierende Probe
erfolgen. Diese Daten können zusammen mit dem in dem
Speichermedium gespeicherten Daten weiter verarbeitet
und/oder in den Speicher des Analysechips 2 geschrieben
10 werden.

Fig. 4 zeigt die Lichteinkopplung für Analysechips, bei
denen der Hybridisierungsnachweis über den Nachweis der Mas-
senanlagerung erfolgt. Dazu wird ein optisches Verfahren
15 benutzt, bei dem die Lichteinkopplung über eine Vielzahl von
Gittern 32 erfolgt, wodurch das evanescente Feld beeinflußt
wird. Diese Beeinflussung ist im Fernfeld 39 meßbar. Jedem
Punkt 16 der Biomolekülmatrix in der mikrofluidischen Struk-
tur 10 ist exakt ein optisches Gitter 32 zugeordnet, so daß
20 die Effizienz der Lichteinkopplung erheblich erhöht werden
kann. Das Licht 34 einer Beleuchtungsquelle wird über ein
zweidimensionales Linsenfeld 36 oder über ein zweidimensio-
nales Fresnel-Linsenfeld, z.B. ein Hologramm oder diffrak-
tive Optik, auf die in der Matrix angeordneten Gitter 32 fo-
25 kussiert. Dadurch kann ein effizienter Hybridisierungsnach-
weis durch den Nachweis der Massenanlagerung erzielt werden,
wenn eine Auswertung des Fernfelds erfolgt. Die gewonnenen
Analysedaten können zusammen mit den im Speichermedium ge-
speicherten Daten in einem Analysator (nicht dargestellt)
30 durch Verwendung geeigneter Auswerteschaltungen, z.B. opto-
elektronische Schaltungen, weiter verarbeitet und/oder in
den Speicher des Analysechips 2 geschrieben werden.

1 Die optischen Gitter 32 wurden vorzugsweise zusammen mit den
jeweiligen Punkten 16 der Biomolekülmatrix, die jeweils eine
individuelle Molekülspezies (DNA, RNA, Proteine, Peptide,
Polysaccharide usw.) repräsentieren, in die mikrofluidische
5 Struktur 10 eingebracht. Die zu untersuchende biologische
Probe durchläuft die mikrofluidische Struktur 16 (Mäander-
struktur) z.B. in Richtung der Pfeile 38. das Linsenfeld 36
befindet sich auf der von der Biomolekülmatrix abgewandten
10 Seite des Gitters 32. Es kann, ähnlich wie zuvor mit Bezug
auf die Figuren 2 und 3 beschrieben, ebenfalls im Hohlraum 8
des Analysechips 2 vorgesehen sein. Ebenso kann es zusammen
mit dem Träger 4 aus einem einheitlichen Material bestehen,
oder, vorzugsweise, an den transparenten Medien 12 und 14
vorgesehen sein.

15

Neben den mit Bezug auf die Figuren 2 bis 4 beschriebenen Auswerteverfahren zur Auswertung der Analysechip 2 ist der erfindungsgemäße Analysechip ebenso für weitere, nicht näher beschriebene Auswerteverfahren geeignet.

20

Die Ausbildung der mikrofluidischen Struktur 16 als Mäanderstruktur ist lediglich exemplarisch, es sind vielmehr auch beliebige andere mikrofluidische Strukturen, wie z.B. eine Baumstruktur möglich.

25

30

35

Patentansprüche

1. Analysechip (2) zur Untersuchung von biologischen Proben, der einen Träger (4) aufweist, auf dessen Oberfläche (6) mindestens eine Biomolekülmatrix (16) durch kovalente Kopplung von Biomolekülen an semifluidische, gelartige Polymeroberflächen im Bereich der Proben aufgebracht ist.
2. Analysechip (2) zur Untersuchung von biologischen Proben, der einen Träger (4) aufweist, auf dessen Oberfläche (6) mindestens eine Biomolekülmatrix (16) aufgebracht ist, wobei die zu untersuchende biologische Probe über jede Biomolekülmatrix (16) strömt und der Analysechip (2) mindestens ein Speichermedium (20, 22, 24) aufweist.
3. Analysechip (2) nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Träger (4) aus einem Kunststoff hergestellt ist.
4. Analysechip (2) nach Anspruch 3, wobei der Kunststoff insbesondere ein Derivat von Polycarbonat ist.
5. Analysechip (2) nach Anspruch 4, wobei die Biomolekülmatrix (16) durch kovalente Kopplung von Biomolekülen an semifluidische, gelartige Polymeroberflächen im Bereich der Proben aufgebracht ist.
6. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Biomolekülmatrix einzelne Dots (16) aufweist.
7. Analysechip (2) nach Anspruch 6, wobei jeder Dot (16) der Biomolekülmatrix eine individuelle Molekülspesies repräsentiert.

- 1 8. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Oberfläche (6), auf der die Biomolekülmatrix (16) aufgebracht ist, planar ist.
- 5 9. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Oberfläche (6) eine mikrofluidische Struktur (10) aufweist, in der die Biomoleküle vorgesehen sind.
- 10 10. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Träger (4) mindestens ein Medium (12, 14) aufweist, auf dem sich die Biomolekülmatrix (16) befindet.
- 15 11. Analysechip (2) nach Anspruch 10, wobei das Medium (12, 14) Glas, Quarzglas, ein Kunststoff oder Silicium-Silikat ist.
- 20 12. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei der Analysechip ferner mindestens ein Speichermedium (20, 22, 24) aufweist.
- 25 13. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder 12, wobei das Speichermedium ein elektronischer Speicherchip (20), ein Magnetstreifen (22) und/oder ein Barcode (24) ist.
14. Analysechip (2) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Träger (4) ferner Justiermittel (18) zum exakten Einlegen in einen Analysator aufweist.
- 30 15. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 3 bis 14, wobei der Träger (4) ein Mikrospritzguß-Element ist.
- 35 16. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Biomolekülmatrix (16) mindestens doppelt redundant vorhanden ist.

- 1 17. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 9 bis 16, wobei die mikrofluidische Struktur (10) einen mäanderförmigen Kanal bildet.
- 5 18. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei an einer Unterseite (28) des Trägers (4) ein optisches Linsenfeld (30; 36) vorgesehen ist.
- 10 19. Analysechip (2) nach Anspruch 18, wobei das Linsenfeld (36) ein zweidimensionales Fresnel-Linsenfeld ist.
- 15 20. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei entsprechend der Biomolekülmatrix (16) eine Vielzahl optischer Gitter (32) vorgesehen ist.
- 20 21. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Auswertung der biologischen Proben der Analysechip (2) so ausgestaltet ist, daß die Biomolekülmatrix (16) von einer der der Oberfläche (6) gegenüberliegenden Unterseite (28) mit Lichtstrahlen (26; 34) von einer Lichtquelle beaufschlagt werden kann.
- 25 22. Verwendung des Analysechips (2), insbesondere nach einem der vorhergehenden Ansprüche, zur Untersuchung von DNA-, RNA-Molekülen, Proteinen, Peptiden und/oder Polysacchariden.
- 30 23. Verfahren zur Analyse von Biomolekülen auf einem Analysechip, insbesondere nach einem der vorhergehenden Ansprüche, mit den folgenden Verfahrensschritten:
 - (a) Aufbringen einer zu analysierenden Probe auf eine Oberfläche (6), die mindestens eine Biomolekülmatrix (16) aufweist;
 - (b) Überströmen der Biomolekülmatrix (16) durch die Probe entlang einer mikrofluidischen Struktur;
 - 35 (c) Einlegen des Analysechips (2) in einen Analysator; und
 - (d) Auswerten des Analysechips (2).

1

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei die Auswertung des Analysechips (2) durch Einstrahlen von Licht von einer Unterseite (28) des Analysechips (2) erfolgt.

5

25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, wobei die Auswertung des Analysechips (2) durch Lichteinkopplung über ein optisches Linsenfeld (36) und Gitter (32) erfolgt, wobei jedes Gitter (32) jeweils einem Punkt (16) der Biomolekülmatrix zugeordnet ist und das optische Linsenfeld (36) die einfallenden Lichtstrahlen auf die jeweiligen Gitter (32) fokussiert, so daß bei einer Massenanlagerung das evaneszente Feld beeinflußt und diese Beeinflussung im Fernfeld meßbar wird.

10

26. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, wobei die Auswertung des Analysechips (2) durch Lichteinkopplung über ein Linsenfeld (36) erfolgt, das am Analysechip (2) integriert ist und eine konfokale Beleuchtung bewirkt, so daß entsprechend markierte Systeme einen optisch erkennbaren Reaktionsnachweis liefern.

15

20

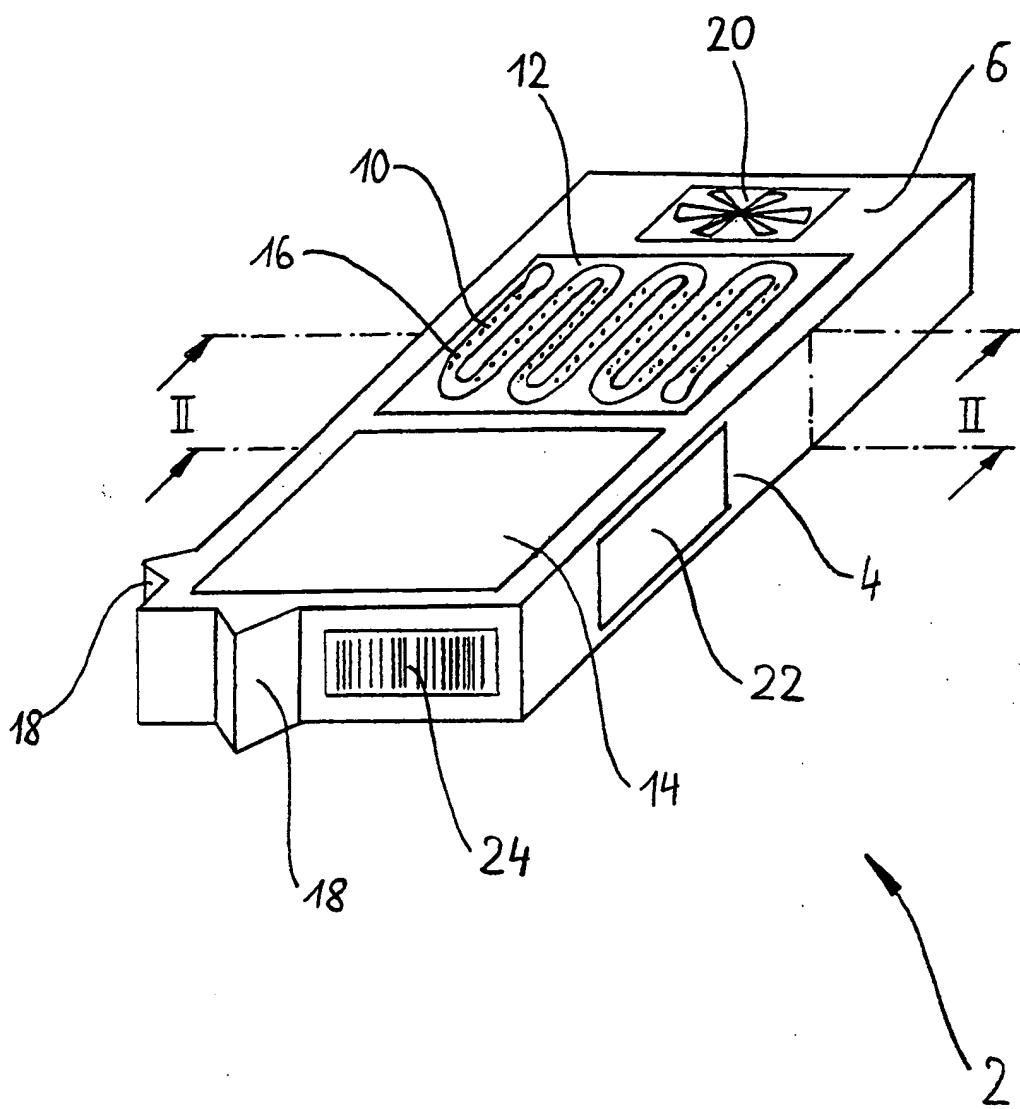
25

30

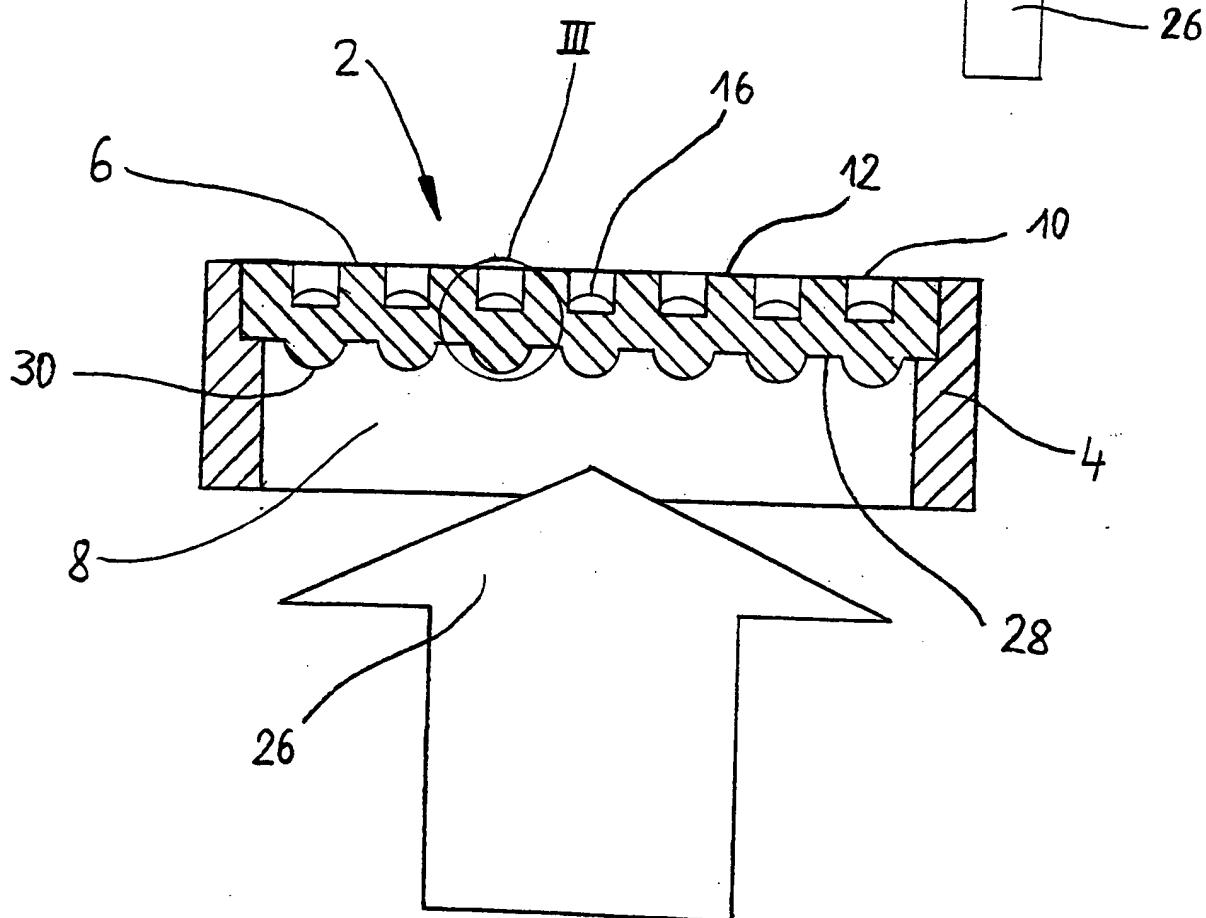
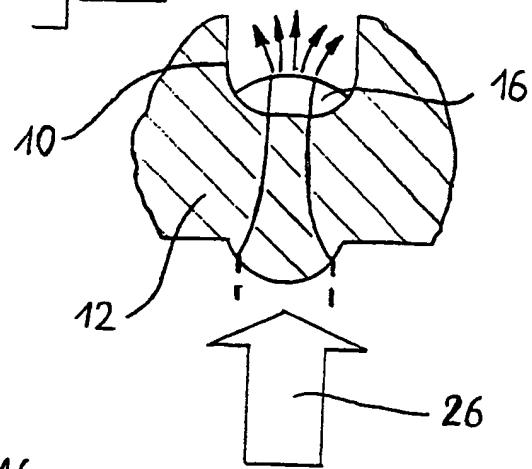
35

1/3

Fig. 1



2/3

Fig. 2Fig. 3

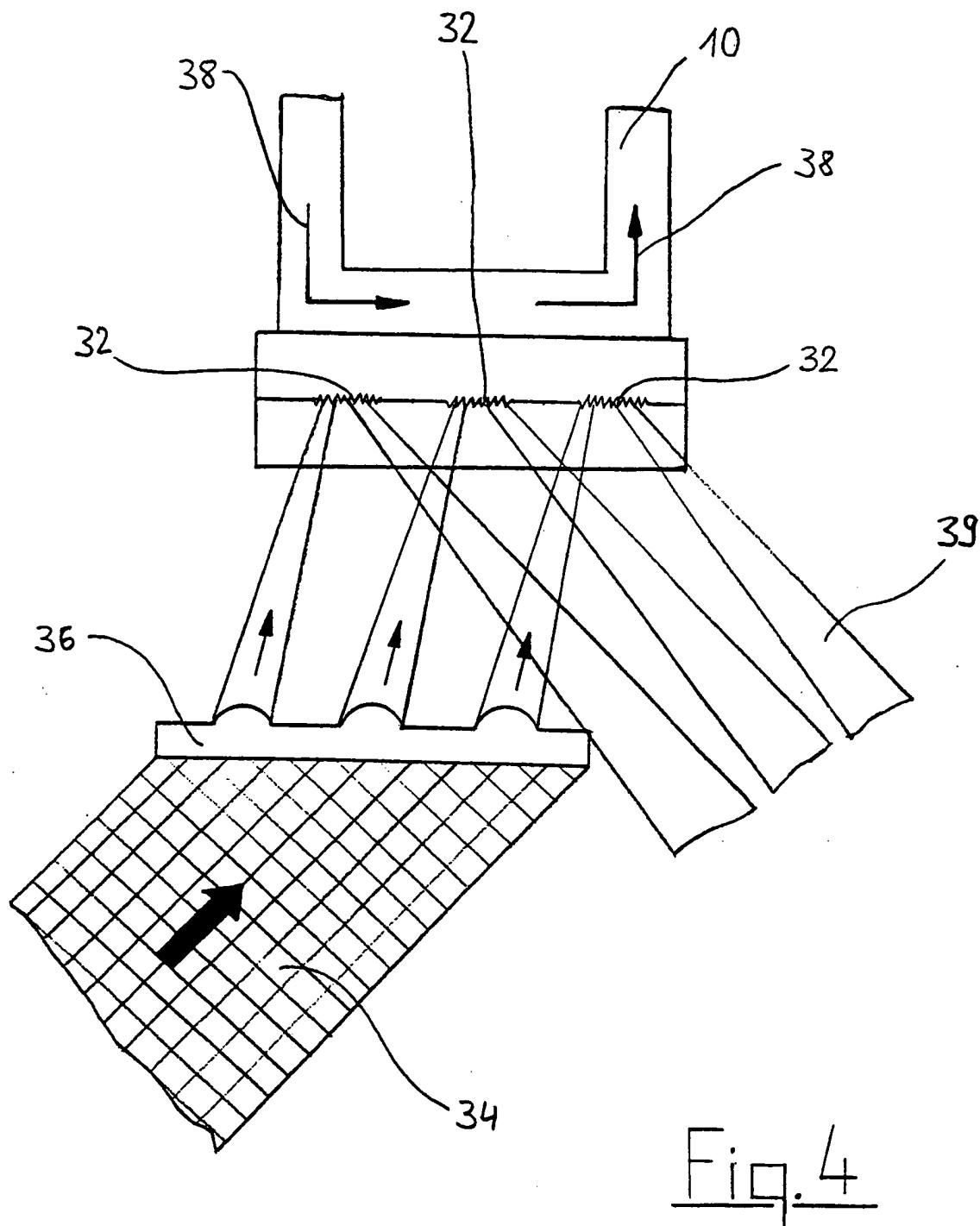


Fig. 4



(51) Internationale Patentklassifikation 6 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/57310
G01N 33/543, C12Q 1/68	A3	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1999 (11.11.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02918	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE (Gebrauchsmuster), DK, DK (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 29. April 1999 (29.04.99)	
(30) Prioritätsdaten: 198 19 537.0 30. April 1998 (30.04.98) DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BIOCHIP TECHNOLOGIES GMBH [DE/DE]; Engesserstrasse 4b, D-79108 Freiburg (DE).	
(72) Erfinder; und	
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BERNAUER, Hubert, S. [DE/DE]; Webergasse 38, D-79249 Merzhausen (DE).	
(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstrasse 4, D-81675 München (DE).	
	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
	(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 9. März 2000 (09.03.00)

(54) Title: INSTRUMENT FOR ANALYSIS AND DIAGNOSTICS

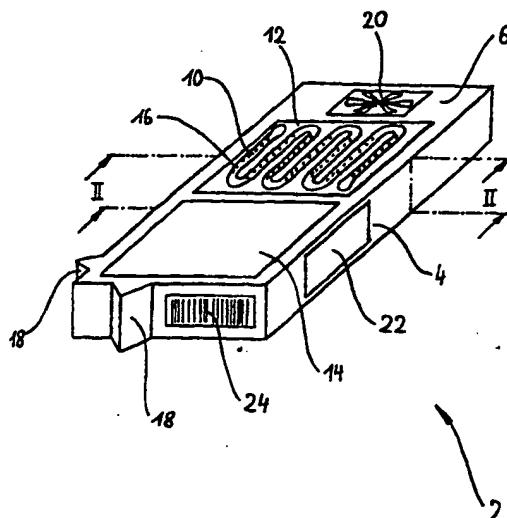
(54) Bezeichnung: ANALYSE- UND DIAGNOSTIKINSTRUMENT

(57) Abstract

The invention relates to an analysis and diagnostics instrument – an analysis chip for examining biological samples. Said analysis chip essentially consists of a support on whose surface at least one biomolecular matrix is applied in the form of dots, each dot in the matrix representing an individual species of molecule. The biological sample to be examined is allowed to flow through a microfluidic structure. Preferably at least one medium is provided on the surface of the support, the biomolecular matrix being located on said medium. The analysis chip also has an optical lens field and optionally, optical gratings which are arranged in such a way as to correspond to the biomolecular matrix. An analysis of the biological sample can then be carried out by real-time measurement of the hybridisation with detection of the mass attachment or detection of fluorochrome molecules which were previously built into the probe material.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Analyse- bzw. Diagnostikinstrument – kurz Analysechip – mit dem biologische Proben untersucht werden können. Der Analysechip besteht im wesentlichen aus einem Träger, auf dessen Oberfläche mindestens eine Biomolekülmatrix in Form von Dots aufgebracht ist, wobei jeder Punkt der Matrix eine individuelle Molekülspiezies repräsentiert und die zu untersuchende biologische Probe durch eine mikrofluidische Struktur strömt. An der Oberfläche des Trägers ist vorzugsweise mindestens ein Medium vorgesehen, auf dem sich die Biomolekülmatrix befindet. Der Analysechip weist ferner ein optisches Lisenfeld und gegebenenfalls entsprechend der Biomolekülmatrix angeordnete optische Gitter auf, so dass eine Auswertung der biologischen Probe durch Echtzeit-Messung der Hybridisierung mit einem Nachweis der Massenanlagerung oder ein Nachweis von Fluorochrommolekülen, die zuvor in das Sondenmaterial eingebaut wurden, möglich ist.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: ai Application No
PCT/EP 99/02918

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N33/543 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 535 242 A (INST MOLEKULYARNOI BIOLOG IM V) 7 April 1993 (1993-04-07) claims 6-9 page 4, line 7 - line 22 figures 1,2 ---	1,3-26
P,Y	WO 99 15888 A (ACLARA BIOSCIENCES INC) 1 April 1999 (1999-04-01) claims figures ---	1,9
P,Y	WO 98 56956 A (SUNDBERG STEVEN A ;CHOW ANDREA W (US); COHEN CLAUDIA B (US); CALIP) 17 December 1998 (1998-12-17) claims figures 1,7 ---	1,9
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 1999

Date of mailing of the international search report

11.01.2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Routledge, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/EP 99/02918

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 98 45481 A (KNAPP MICHAEL ;BOUSSE LUC J (US); CALIPER TECHN CORP (US); KOPF SI) 15 October 1998 (1998-10-15) claims figures ---	1,9
P,X	US 5 851 772 A (DUBILEY SVETLANA ALEKSEEVNA ET AL) 22 December 1998 (1998-12-22) claims column 2, line 36 - line 42 column 7, line 54 -column 8, line 63 column 3, line 55 -column 4, line 15 ---	1,3-26
P,X	US 5 770 721 A (ERSHOV GENNADY MOISEEVICH ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23) claims 1-4 See WO 95/04834, published 16/02/95 column 3, line 6 -column 4, line 51 ---	1,3-26
A	US 5 661 028 A (FOOTE ROBERT S) 26 August 1997 (1997-08-26) claims figures 1,2 column 3, line 10 - line 50 ---	1,3-26
A	US 5 284 622 A (KRAUSE MANFRED ET AL) 8 February 1994 (1994-02-08) the whole document -----	1,3-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99 / 02918

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 3-26 (in part)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

1. Claim nos.: 1, 3-26 (in part)

Analysis chip for examining biological samples, with a support to whose surface at least one biomolecular matrix is applied by covalent coupling of biomolecules to semi-fluidic, gel-type polymer surfaces in the area of the samples. An analysis chip with a microfluidic surface structure.

2. Claim nos.: 2, 3-26 (in part)

Analysis chip for examining biological samples, with a support to whose surface at least one biomolecular matrix is applied, the biological sample to be examined flowing over each biomolecular matrix and the analysis chip having at least one storage medium.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0535242	A	07-04-1993	WO	9216655 A	01-10-1992
			SU	1794088 A	07-02-1993
			DE	69221980 D	09-10-1997
			DE	69221980 T	12-02-1998
			JP	6507486 T	25-08-1994
			US	5552270 A	03-09-1996
			AT	157706 T	15-09-1997

WO 9915888	A	01-04-1999	AU	9472198 A	12-04-1999

WO 9856956	A	17-12-1998	AU	7832198 A	30-12-1998

WO 9845481	A	15-10-1998	AU	6884198 A	30-10-1998

US 5851772	A	22-12-1998	NONE		

US 5770721	A	23-06-1998	RU	2041261 C	09-08-1995
			WO	9504834 A	16-02-1995

US 5661028	A	26-08-1997	US	5944971 A	31-08-1999

US 5284622	A	08-02-1994	DE	4132743 A	08-04-1993
			AT	138198 T	15-06-1996
			DE	59206290 D	20-06-1996
			DK	535480 T	14-10-1996
			EP	0535480 A	07-04-1993
			ES	2087385 T	16-07-1996
			GR	3020126 T	31-08-1996
			JP	5209872 A	20-08-1993

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 G01N33/543 C12Q1/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 G01N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 535 242 A (INST MOLEKULYARNOI BIOLOG IM V) 7. April 1993 (1993-04-07) Ansprüche 6-9 Seite 4, Zeile 7 - Zeile 22 Abbildungen 1,2 ---	1,3-26
P,Y	WO 99 15888 A (ACLARA BIOSCIENCES INC) 1. April 1999 (1999-04-01) Ansprüche Abbildungen ---	1,9
P,Y	WO 98 56956 A (SUNDBERG STEVEN A ; CHOW ANDREA W (US); COHEN CLAUDIA B (US); CALIP) 17. Dezember 1998 (1998-12-17) Ansprüche Abbildungen 1,7 ---	1,9 -/--

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

5. Oktober 1999

11.01.2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Routledge, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 98 45481 A (KNAPP MICHAEL ; BOUSSE LUC J (US); CALIPER TECHN CORP (US); KOPF SI) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) Ansprüche Abbildungen ---	1,9
P,X	US 5 851 772 A (DUBILEY SVETLANA ALEKSEEVNA ET AL) 22. Dezember 1998 (1998-12-22) Ansprüche Spalte 2, Zeile 36 - Zeile 42 Spalte 7, Zeile 54 - Spalte 8, Zeile 63 Spalte 3, Zeile 55 - Spalte 4, Zeile 15 ---	1,3-26
P,X	US 5 770 721 A (ERSHOV GENNADY MOISEEVICH ET AL) 23. Juni 1998 (1998-06-23) Ansprüche 1-4 See WO 95/04834, published 16/02/95 Spalte 3, Zeile 6 - Spalte 4, Zeile 51 ---	1,3-26
A	US 5 661 028 A (FOOTE ROBERT S) 26. August 1997 (1997-08-26) Ansprüche Abbildungen 1,2 Spalte 3, Zeile 10 - Zeile 50 ----	1,3-26
A	US 5 284 622 A (KRAUSE MANFRED ET AL) 8. Februar 1994 (1994-02-08) das ganze Dokument -----	1,3-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02918

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1, 3-26 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA 210

1. Ansprüche: 1, 3-26 (teilweise)

Analysechip zur Untersuchung von biologischen Proben, der einen Träger aufweist, auf dessen Oberfläche mindestens eine Biomolekülmatrix durch covalente Kopplung von Biomolekülen an semifluidische, gelartige Polymeroberflächen im Bereich der Proben aufgebracht ist. Analysechip mit einer mikrofluidischen Oberflächenstruktur.

2. Ansprüche: 2, 3-26 (teilweise)

Analysechip zur Untersuchung von biologischen Proben, der einen Träger aufweist, auf dessen Oberfläche mindestens eine Biomolekülmatrix aufgebracht ist, wobei die zu untersuchende biologische Probe über jede Biomolekülmatrix strömt und der Analysechip mindestens ein speichermedium aufweist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern/ses Aktenzeichen

PCT/EP 99/02918

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0535242 A	07-04-1993		WO 9216655 A SU 1794088 A DE 69221980 D DE 69221980 T JP 6507486 T US 5552270 A AT 157706 T		01-10-1992 07-02-1993 09-10-1997 12-02-1998 25-08-1994 03-09-1996 15-09-1997

WO 9915888 A	01-04-1999		AU 9472198 A		12-04-1999

WO 9856956 A	17-12-1998		AU 7832198 A		30-12-1998

WO 9845481 A	15-10-1998		AU 6884198 A		30-10-1998

US 5851772 A	22-12-1998		KEINE		

US 5770721 A	23-06-1998		RU 2041261 C WO 9504834 A		09-08-1995 16-02-1995

US 5661028 A	26-08-1997		US 5944971 A		31-08-1999

US 5284622 A	08-02-1994		DE 4132743 A AT 138198 T DE 59206290 D DK 535480 T EP 0535480 A ES 2087385 T GR 3020126 T JP 5209872 A		08-04-1993 15-06-1996 20-06-1996 14-10-1996 07-04-1993 16-07-1996 31-08-1996 20-08-1993
